

# 慢性骨髄白血病における血中インターフェロンの研究

著者	土川 研也
号	1709
発行年	1985
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/19852">http://hdl.handle.net/10097/19852</a>

氏 名（本籍）	つちかわけんや 土 川 研 也
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 1709 号
学位授与年月日	昭 和 60 年 9 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
最 終 学 歴	昭和53年3月 東北大学医学部医学科卒業
学 位 論 文 題 目	慢性骨髓白血病における血中インターフェロンの研究

（主 査）

論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 今 野 多 助

教授 橘 武 彦

# 論文内容要旨

## 目 的

インターフェロン (IFN) には、抗ウイルス作用の他に細胞増殖抑制作用、抗腫瘍作用などがあり、新しい抗腫瘍剤として注目されている。一方、各種免疫疾患などで血中 IFN の測定が行われ SLE などが高値を示すことが報告されている。又最近ある種の慢性リンパ性白血病で血中 IFN が高値を示すとの報告があるが、その他の白血病や種々の血液疾患における血中 IFN に関する研究はあまりなされていない。私は慢性骨髄性白血病 (CML) 及びその類縁疾患につき血中 IFN の測定を行い、非常に興味ある結果を得た。

## 方 法 及 び 結 果

IFN の測定はヒト羊膜細胞 (Wish 細胞) と水痘性口内尖ウィルス (VSV) を用いたプラーク減少法で行った。測定はすべて triplicate で行い、同一症例で複数の検体を測定したものは最高値をその症例の値とした。血清は分離後  $-70^{\circ}\text{C}$  に保存し測定時に融解して使用した。IFN の型分けは pH2 の酸処理法と抗  $\alpha$ 、抗  $\beta$ 、抗  $\gamma$ -IFN 抗体による中和反応により行った。血中 IFN の測定の結果、正常対照群 (50 症例 50 検体) の  $26.0 \pm 12.3 \text{ U/ml}$  (平均値  $\pm$  標準偏差) に対し、CML 慢性期群 (21 例 72 検体) では  $70.0 \pm 37.4 \text{ U/ml}$ 、Accelerated phase (ACC) 群 (6 例 16 検体) でも  $69.2 \pm 58.2 \text{ U/ml}$  と共に有意に高値を示した ( $P < 0.001$ )。これに対し、急性転化群 (9 例 22 検体) では  $24.6 \pm 19.2 \text{ U/ml}$  と正常対照群とほぼ同じ値を示し、慢性期群に比し有意に低値であった ( $P < 0.01$ )。又 CML と類似の病態を呈し相互移行や中間型の症例が認められることから慢性骨髄増殖症候群という概念でとらえることが提唱されている真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET)、原発性骨髄線維症 (MF) では、PV (9 例 10 検体) が  $48.0 \pm 19.7 \text{ U/ml}$  ( $P < 0.001$ )、ET (7 例 12 検体) が  $37.1 \pm 18.0 \text{ U/ml}$  ( $P < 0.05$ ) と共に有意に高値であったが、MF (4 例 6 検体) では  $13.2 \pm 9.4 \text{ U/ml}$  とむしろ低値を示した。その他の疾患では、急性非リンパ性白血病 (25 例 32 検体)  $16.4 \pm 23.2 \text{ U/ml}$ 、急性リンパ性白血病 (9 例 18 検体)  $22.9 \pm 22.4 \text{ U/ml}$ 、成人 T 細胞性白血病 (4 例 7 検体)  $18.8 \pm 13.0 \text{ U/ml}$ 、慢性リンパ性白血病 (6 例 7 検体)  $18.7 \pm 21.0 \text{ U/ml}$ 、悪性リンパ腫 (21 例 25 検体)  $19.0 \pm 13.3 \text{ U/ml}$ 、多発性骨髄腫 (13 例 15 検体)  $18.5 \pm 31.3 \text{ U/ml}$ 、再生不良性貧血 (8 例 9 検体)  $8.1 \pm 4.6 \text{ U/ml}$ 、特発性血小板減少性紫斑病 (10 例 10 検体)  $15.0 \pm 8.7 \text{ U/ml}$  といずれも低値を示した。次に CML、PV、ET で血中 IFN 値が高値を示した症例から無作為に 11 症例 11 検体を抽出し型分けを行ったところ、いずれも pH2 処理で失活し IFN- $\gamma$  抗体でのみ中和されたことから、これらの疾患

で検出された IFN はいずれも IFN- $\gamma$  と考えられた。さらに CML 慢性期の症例で血中 IFN 値に影響をおよぼす可能性のある種々の因子に関して検討したところ、抗白血病剤の投与の有無、発熱の有無、抗生物質の投与の有無のいずれでも有意差は認められなかった。又臨床検査値と血中 IFN 値との関係についての検討では、白血球数、芽球数、幼若球数、リンパ球数などは相関関係は認められなかったが、血小板数 ( $P < 0.01$ )、単球の絶対数 ( $P < 0.01$ )、LDH 値 ( $P < 0.05$ ) との間には有意の正の相関関係が認められた。CML における IFN の産生細胞を検討する目的で CML 患者末梢血から Ficoll-Isopaque 法により末梢単核球を分離し、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$  in RPMI 1640 + 10% FCS,  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  で 5 日間培養し、上清中の IFN 活性を測定したところ、対照群の  $21.7 \pm 7.6 \text{ U/ml}$  に比し、CML では  $80.0 \pm 46.2 \text{ U/ml}$  と高値の IFN- $\gamma$  が検出された。さらにプラスチックシャーレを用いた吸着法及びナイロンウールカラム法により末梢単核球を T, non T, M $\phi$  分画に分離し培養すると、non T 及び M $\phi$  分画に IFN 産生が認められた。又末梢単核球  $3 \times 10^6$  個を各種モノクローナル抗体 + 補体で処理後培養し、5 日目の培養上清中の IFN 活性を測定する OKT 3, B 4 ではほとんど変化なく、OKM 1 処理により IFN 産生の減少が認められた。

## 考 案

正常人では一般的に血中に IFN は検出されないと考えられている。私の測定系では正常人でも  $26.0 \pm 12.3 \text{ U/ml}$  の IFN 活性が検出されたが、血清を測定する場合には種々の因子の関与が考えられるので  $30 \text{ U/ml}$  以上を真の IFN 活性と判定した。CML の慢性期及び ACC 期では血中 IFN- $\gamma$  が高値を示し、急性転化後は低値を示したことから、IFN- $\gamma$  が CML 慢性期の病態形成に関与している可能性が示唆された。IFN には白血病細胞に対し分化誘導能をもつことが知られている。CML は顆粒球系細胞の成熟障害を伴わない無制限増殖をその本態とする疾患であり、IFN の分化誘導能がこの点に関与している可能性も考えられる。CML における IFN- $\gamma$  の産生細胞について血中 IFN 値と単球数とが正の相関を示したこと及び末梢単核球の培養結果から、M $\phi$  が主な役割をはたしている可能性が高いと思われた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

インターフェロンは抗ウイルス作用および抗腫瘍作用を有する新しい活性物質として注目を集めている。最近、ある種の慢性リンパ性白血病で血中インターフェロンが増量すると報告された。しかし詳細は不明である。特に慢性骨髄性白血病については、全く報告がない。そこで土川研也は、慢性骨髄性白血病におけるインターフェロンについて研究することを思い立った。

インターフェロンは、ヒト羊膜細胞を培養し、そこに水疱性口内炎ウイルスを感染させる際、その感染を阻止する力価を測定することによって測定した。

この方法によれば、正常人血清中のインターフェロンは $26.0 \pm 12.3 \text{ U/ml}$ であった。慢性骨髄性白血病の慢性期患者では $70.0 \pm 37.4$ と上昇していた。促進期 (accelerated phase) の患者でも $69.2 \pm 58.2$ と高値を示したが、急性転化を示した患者では $24.6 \pm 19.2$ と正常値が得られた。

真正多血症では $48.3 \pm 19.7$ と高く、本態性血小板血症でも $37.1 \pm 18.0$ と高かった。しかし骨髄線維症では $13.2 \pm 9.4$ と低かった。

これらの症例で証明されたインターフェロンはpH 2の酸性処理で失活した。また、 $\gamma$ -インターフェロンの抗体で中和されたことから、 $\gamma$ -インターフェロンであると考えられた。

これらの患者の末梢単核球を分離し、T細胞、non-T細胞、単球に分けて別々に培養すると、non-T細胞、および単球分画でインターフェロンが産生されることが分った。

本研究は慢性骨髄性白血病およびその類縁疾患におけるインターフェロンの動態を初めて明らかにしたものと証価できる。よって本論文は学位に相応しいものと判断する。